

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 93,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanvihreä, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti kooltaan 19,80 x 9,00 mm, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”ETD”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektion hoito:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on tarkoitettu HIV-1 tartunnan saaneille aikuisille antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon (ks. kohta 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on tarkoitettu myös sellaisten HIV-1-tartunnan saaneiden nuorten hoitoon, joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkemuotoja ei voi käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Altistusta edeltävä estohoito (pre-exposure prophylaxis, PrEP):

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa vähentämään sukupuoliteitse tarttuvan HIV-1-infektion riskiä suuren riskin ryhmiin kuuluvilla aikuisilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

HIV-infektion hoito aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg: Yksi tabletti kerran päivässä.

*HIV-infektion esto aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg: Yksi tabletti kerran päivässä.*

Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavissa erillisinä valmisteina HIV-1-infektion hoitoon, jos jommankumman Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen vaikuttavan

aineen käyttö täytyy lopettaa tai sen annostusta muuttaa. Tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Jos emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmätabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen annoksen ottaminen myöhästyy yli 12 tuntia ja on jo melkein aika ottaa seuraava annos, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan seuraava annos on otettava normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamisesta oksennetaan, tulee ottaa toinen tabletti. Jos yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamisesta oksennetaan, toista annosta ei pidä ottaa.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät:*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista (ks. kohta 5.2).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat elimistöstä munuaisten kautta ja emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistus lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta tulee käyttää henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma on < 80 ml/min, vain jos mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Ks. taulukko 1.

**Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta**

	<b>HIV-1-infektion hoito</b>	<b>Altistusta edeltävä estohoito</b>
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, koska sitä ei ole tutkittu tällä ryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)	Annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kerta-annosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen potilailla, joilla ei ole HIV-infektiota ja joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	Käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

*Pediatriiset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:*

Ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden käyttöön, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

*Heikentynyt maksan toiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Pediatriiset potilaat*

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -tabletit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Kalvopäällysteinen tabletti voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua ja ottaa välittömästi sen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö altistusta edeltävään estohoitoon henkilöillä, joilla on tuntematon tai positiivinen HIV-1-status.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*HIV:n tarttuminen*

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartunnan saaneiden henkilöiden aiheuttamien HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää tulee välttää potilailla, joita on aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla ja joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio (ks. kohta 5.1).

Yleinen HIV-1-infektion ehkäisystrategia

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä ei aina estä HIV-1:n tarttumista. Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon aloittamisesta estovaikutuksen alkamiseen kuluva aika ei ole tiedossa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta saa käyttää altistusta edeltävään estohoitoon vain osana yleistä HIV-1-infektion ehkäisystrategiaa, johon kuuluu muita HIV-1-tartuntaa ehkäiseviä toimenpiteitä (esim. jatkuva ja oikea kondomin käyttö, HIV-1-statuksen selvittäminen ja säännöllinen muiden sukupuolitautilien testaaminen).

*Resistenssiriski toteamattoman HIV-1-infektion yhteydessä*

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta saa käyttää HIV-1-tartuntariskin pienentämiseen vain henkilöille, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia (ks. kohta 4.3). Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, HIV-negatiivisuus pitäisi varmistaa uudelleen säännöllisin väliajoin (esim. vähintään 3 kuukauden välein) antigeeni-vasta-aineyhdistelmätestillä.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma. Pelkästään emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta käyttäneillä henkilöillä, joilla on ollut toteamaton HIV-1-infektio, on tullut esiin HIV-1-resistenssimutaatioita.

Jos akuuttiin virusinfektioon sopivia kliinisiä oireita esiintyy ja epäillään tuoretta (< 1 kuukausi) HIV-1-altistusta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä on lykättävä vähintään yhdellä kuukaudella ja HIV-1-status on varmistettava ennen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käytön aloittamista altistusta edeltävään estohoitoon.

#### *Sitoutumisen tärkeys*

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon teho HIV-1-tartuntariskin pienentämisessä on hyvin riippuvainen hoitoon sitoutumisesta, joka osoitetaan mitattavina lääkepitoisuuksina veressä (ks. kohta 5.1). Henkilöitä, joilla ei ole HIV-1-infektiota, on säännöllisesti muistutettava sitoutumaan tiukasti emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen suositeltuun päivittäiseen annostusaikatauluun.

#### Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla. Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV-infektion hoito-ohjeisiin saadakseen tietoa samanaikaista hepatiitti B-viruksen (HBV) tai hepatiitti C-viruksen (HCV) aiheuttamaa infektiota sairastavien potilaiden HIV-infektion hoidosta.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa HBV- tai HCV-tartunnan saaneiden potilaiden altistusta edeltävässä estohoidossa ei ole osoitettu.

Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Ks. myös jäljempänä kohta *Käyttö ledipasviirin ja sofosbuvuurin tai sofosbuvuurin ja velpatasviirin kanssa*.

HBV-infektion hoito on tenofoviiridisoproksiilin käyttöaihe, ja emtrisitabiinin on osoitettu farmakodynaamisissa tutkimuksissa tehoavan HBV:een, mutta emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole nimenomaisesti osoitettu kroonista HBV-infektiota sairastavilla potilailla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

#### Maksasairaus

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta eikä annosmuutoksia ole tarvinnut tehdä. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Perustuen emtrisitabiinin vähäiseen maksametaboliaan ja sen poistumiseen munuaisten kautta on epätodennäköistä, että emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen annoksen muutos olisi tarpeellinen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toiminta heikentynyt, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriöitä esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee seurata tavanomaisen

hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon aikuisilla

#### *Munuaisiin liittyvät vaikutukset*

Emtrisitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia (ks. kohta 4.8).

#### *Munuaisten toiminnan seuranta*

On suositeltavaa, että kaikkien henkilöiden kreatiniinin poistuma lasketaan ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon.

Henkilöillä, joilla ei ole munuaissairauden riskitekijöitä, suositellaan että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistumaa ja seerumin fosfaattia) seurataan 2–4 viikon käytön jälkeen, 3 kuukauden käytön jälkeen ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein.

Jos henkilöllä on munuaissairauden riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Ks. myös jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.

#### *Munuaissairauksien hoitaminen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla*

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 50 ml/min kenellä tahansa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän munuaisturvallisuutta on tutkittu ainoastaan hyvin vähän HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 80 ml/min). Annosvälin muuttamista suositellaan HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on 30–49 ml/min (ks. kohta 4.2). Vähäinen tieto kliinisistä tutkimuksista antaa viitteitä siitä, että pidennetty annosväli ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Lisäksi pienessä kliinisessä tutkimuksessa sellaisten potilaiden alaryhmällä, joiden kreatiniinin poistuma oli 50–60 ml/min ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa 24 tunnin välein, tenofoviirialtistus oli 2-4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi (ks. kohta 5.2). Siksi hyöty-riskiarviointi pitää tehdä huolellisesti, kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysiä tarvitseville potilaille, koska sopivia annosmuutoksia ei voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Munuaissairauksien hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa*

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ollut HIV-1-infektiota ja joiden kreatiniinin poistuma oli < 60 ml/min, minkä vuoksi sitä ei suositella käytettäväksi tälle ryhmälle. Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin

poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min, kenellä tahansa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta altistusta edeltävään estohoitoon saavalla potilaalla munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmähoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös pienentää luutiheyttä (*bone mineral density*, BMD).

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

#### *HIV-1-infektion hoito:*

Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa (GS-99-903), joka kesti 144 viikkoa, verrattiin tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettynä potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Tulokset osoittivat lonkassa ja selkärangassa pientä luutiheyden alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan luutiheyden aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviiridisoproksiiliryhmässä viikolla 144. Lonkan luutiheyden aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon asti. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luutiheyden alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

#### *Altistusta edeltävä estohoito*

Kliinisissä tutkimuksissa henkilöillä, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, havaittiin vähäistä luutiheyden alenemista. Tutkimuksessa, johon osallistui 498 miestä, keskimääräinen lonkan, selkärangan, reisiluun kaulan ja sarvennoisen luutiheyden muutos lähtötasosta viikkoon 24 vaihteli -0,4 %:sta -1,0 %:iin miehillä, jotka saivat emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta päivittäin estohoitoon (n = 247), verrattuna lumelääkeryhmään (n = 251).

#### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

Pediatristen potilaiden HIV-1-infektion hoidossa tenofoviiridisoproksiilin munuaisiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Myös emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän munuaisiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta, kun valmistetta käytetään altistusta edeltävään estohoitoon nuorille, joilla ei ole tartuntaa (ks. kohta 5.1). Lisäksi ei voida täysin varmistaa munuaistoksisuuden palautuvuutta sen jälkeen, kun lopetetaan tenofoviiridisoproksiilin käyttö HIV-1-infektion hoidossa tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käyttö altistusta edeltävässä estohoidossa.

Monitieteellistä lähestymistapaa suositellaan, jotta voidaan arvioida hoidon hyöty-riskisuhdetta, kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää käytetään HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, päättää tarvittavasta hoidonajasta seurannasta (mukaan lukien hoidon keskeyttäminen) ja arvioida lisälääkityksen tarvetta tapauskohtaisesti.

Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, henkilön tilanne on arvioitava uudelleen jokaisella käynnillä, jotta voidaan varmistaa, onko hänellä edelleen suuri riski saada HIV-1-tartunta. HIV-1-tartunnan riskiä on pohdittava ottaen huomioon emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset vaikutukset munuaisiin ja luustoon.

#### Munuaisiin liittyvät vaikutukset

Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka viittaavat proksimaaliseen tubulopatiaan, on ilmoitettu HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa GS-US-104-0352 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### Munuaisten toiminnan seuranta

Munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, ja sitä on seurattava käytön aikana samalla tavalla kuin aikuisilla (ks. edellä).

#### Munuaissoireiden hoitaminen

Jos kenellä tahansa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta käyttävällä pediatriisella potilaalla todetaan seerumin fosfaattiarvo < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8, proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava munuaistautien erikoislääkärinä emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käytön keskeyttämisen harkitsemiseksi. Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käytön keskeyttämistä on myös harkittava munuaisten toiminnan jatkuvan heikkenemisen yhteydessä, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski

Suosituksukset ovat samat kuin aikuisilla (ks. jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto).

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä ei pidä aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta heikkenee emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

#### Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin käyttö saattaa aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien luuntiheyden muutosten vaikutuksista luuston pitkäaikaiseen terveyteen ja myöhempään murtumarisktiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisella potilaalla emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

#### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.



## Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

## Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihapatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

## Opportunisti-infektiot

Koska emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla saattaa ilmaantua opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, tarkka kliininen seuranta HIV:iin liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden toimesta on aiheellinen.

## Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

## Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä tulee välttää, jos samanaikaisesti on käytössä nefrotoksisia lääkevalmisteita tai niitä on käytetty äskettäin (ks. kohta 4.5). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain, jos valmistetta on pakko käyttää samanaikaisesti nefrotoksisten lääkeaineiden kanssa.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatilla tehostetun proteaasinestäjän kanssa. Munuaisten toiminnan tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.5). HIV-1-infektiopotilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä, on huolellisesti harkittava tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasinestäjän kanssa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytydiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviriin kanssa*

Tenofoviiridisoproksiilin samanaikaisen antamisen ledipasviirin/sofosbuviriin, sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviriin kanssa on osoitettu lisäävän tenofoviirin pitoisuutta plasmassa, etenkin käytettäessä yhdessä tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokineettistä tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia) sisältävän HIV-hoidon kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta annettuna samanaikaisesti ledipasviirin/sofosbuviriin, sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviriin ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole osoitettu. Samanaikaiseen antamiseen liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt täytyy ottaa huomioon, etenkin potilalla, joilla on kohonnut munuaisten vajaatoiminnan riski. Tenofoviiridisoproksiilin kanssa samanaikaisesti ledipasviiria/sofosbuviriä, sofosbuviriä/velpatasviiriä tai sofosbuviriä/velpatasviiriä/voksilapreviriä ja tehostettua HIV-proteaasinestäjää saavia potilaita tulee tarkkailla tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten varalta.

*Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto*

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

### Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

Useita tapauksia virologisesta epäonnistumisesta ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, kun tenofoviiridisoproksiilia yhdistettiin lamivudiiniin ja abakaviiriin, ja lamivudiiniin ja didanosiinisiin kerran päivässä annettuna. Lamivudiini on rakenteellisesti hyvin paljon emtrisitabiinin kaltainen ja näiden kahden lääkeaineen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat myös samankaltaiset. Tästä syystä vastaavia ongelmia saattaa ilmetä, mikäli emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmiste annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

### Iäkkäät

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta iäkkäille.

### Apuaineet

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä sisältää emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili annosteltiin yhdessä, verrattuna kunkin lääkevalmisteen yksittäiseen annosteluun.

*In vitro* ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että mahdollisuus CYP450-välitteisiin yhteisvaikutuksiin on alhainen, kun emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, esimerkiksi lamivudiinia, sisältävien muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Didanosini:* Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

*Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet:* Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtrisitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

### Muut yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta, ”b.i.d.” = kahdesti päivässä ja ”q.d.” = kerran päivässä). Jos 90 %:n luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

**Taulukko 2: Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Proteasiinin estäjät</b>		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42-↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50-↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46-↑ 10)  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinaviiri/Ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25-↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37-↑ 66)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosini/ Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen annostelu lisää didanosinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja didanosinin samanaikainen anto

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Didanosiini/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiniin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiniin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Lamivudiini/ tenofoviiridisoproksiili	Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 %–↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44–↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15–↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96–↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudiinia ja Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/ tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9–↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 1 % (↓ 8–↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6–↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)</b>		
Adefoviiridipivoksiili/ tenofoviiridisoproksiili	Adefoviiridipivoksiili: AUC: ↓ 11 % (↓ 14–↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13–↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 2 % (↓ 5–↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7–↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefoviiridipivoksiilia ja emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)</b>		
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % (↑ 74–↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54–↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91–↑ 150)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34–↑ 49)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45–↑ 84)</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27–↑ 64)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37–↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38–↑ 57)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % (↓ 35–↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48–↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34–↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % (↑ 42–↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54–↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49–↑ 70)</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (600 mg / 200 mg / 245 kerran päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74–↑ 110)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % (↑ 59–↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51–↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115 % (↑ 105–↑ 126)</p>	<p>Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p> <p>Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37–↑ 49)</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % (↑ 123–↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41–↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257–↑ 350)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20–↑ 61)</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15–↑ 44)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43–↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31–↑ 48)</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34–↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46–↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35–↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % (↑ 33–↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45–↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45–↑ 59)</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja darunaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % (↓ 36–↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51–↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41–↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43–↑ 85)</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27–↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegraviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21 % (↓ 58–↑ 48)  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 45) C <sub>max</sub> : ↑ 46 % (↑ 39–↑ 54) C <sub>min</sub> : ↑ 70 % (↑ 61–↑ 79)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48)  Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)	Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä efavirensin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviiriin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä efavirensia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44 % (↑ 33–↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84 % (↑ 76–↑ 92)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella.</p> <p>Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<p>Sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg kerran päivässä)<sup>3</sup> + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ei arvioitu</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ei arvioitu</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiilin ja sofosbuviiirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiinin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviri (400 mg kerran päivässä) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16)  Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ribaviriini/tenofoviiridisoproksiili	Ribaviriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20–↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11–↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Herpesviruslääkkeet</b>		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↓ 9 % (↓ 16–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22–↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16–↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22–↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12–↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4 % (↓ 32–↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27–↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6)	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa.



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin yhdistelmävalmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
Takrolimuusi/ tenofoviiridisoprosiili/ emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↑ 4 % (↓ 3–↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3–↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 5 % (↓ 9–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17–↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↑ 6 % (↓ 1–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Takrolimuusin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metadoni/ tenofoviiridisoprosiili	Metadoni: AUC: ↑ 5 % (↓ 2–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3–↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

NC = ei ole laskettu.

N/A = ei oleellinen.

<sup>1</sup> Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

<sup>2</sup> Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

<sup>3</sup> Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoprosiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin yhdistelmän käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

##### Imetys

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin yhdistelmää ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

##### Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiiliin yhdistelmän vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoprosiiliin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ihmisille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu sekä emtrisitabiini- että tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

*HIV-1-infektio:* Avoimessa satunnaistetussa aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) pahoinvointi (12 %) ja ripuli (7 %) olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden oletetaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän emtrisitabiiniin ja/tai tenofoviiridisoproksiiliin (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiempien kokemusten kanssa näillä lääkeaineilla, kun kutakin annettiin yhdessä toisten antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

*Altistusta edeltävä estohoito:* Kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (iPrEx, Partners PrEP) ei tunnistettu uusia emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEx) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEx-tutkimuksen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmäryhmässä raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän aineosiin on luetteloitu seuraavassa taulukossa 3 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) tai harvinaisiin ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ).

**Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen yksittäisiin aineosiin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin**

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia <sup>1</sup>
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset:		hypokalemia <sup>1</sup>
Harvinaiset:		maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet	
<i>Hermosto:</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviirisoprosiili</b>
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>		
Yleiset:	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		Maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudus:</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) <sup>2</sup>	
Melko harvinaiset:	angioedeema <sup>3</sup>	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiiniinikinaasi	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,3</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>3</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:	kipu, astenia	

<sup>1</sup> Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviirisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

<sup>2</sup> Pediatriisilla potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemioita ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatriisille HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtrisitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviirisoprosiilin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviirisoprosiiliin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviirisoprosiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Koska emtrisitabiiniin ja tenofoviirisoprosiiliin yhdistelmä voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviirisoprosiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviirisoprosiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti

korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

#### *Maitohappoasidoosi*

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiiniin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kolmesta pediatrisesta tutkimuksesta (n = 169) saatuihin kokemuksiin. Näissä tutkimuksissa hoitoa saamattomia (n = 123) ja hoitoa saaneita (n = 46) pediatriasia HIV-tartunnan saaneita potilaita, joiden ikä vaihteli 4 kuukaudesta 18 vuoteen, hoidettiin emtrisitabiinilla yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi anemiaa (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %) ilmeni kliinisissä tutkimuksissa useammin pediatrisilla potilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*).

Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimukset GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), joissa tutkittiin 184:ää HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta (2 – < 18-vuotiaita). Näitä potilaita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 93) tai lumelääkkeellä / aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko* ja kohta 5.1).

Pediatrisilla potilailla on ilmoitettu luuntiheyden vähenemistä. HIV-1-tartunnan saaneilla nuorilla (12 – < 18-vuotiaita) luuntiheyden Z-luvut tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla olivat pienempiä kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla (2 – < 15-vuotiaita) tenofoviiridisoproksiiliin vaihtaneiden tutkittavien luuntiheyden Z-luvut olivat pienempiä kuin stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävää hoitoa jatkaneilla tutkittavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 89 HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta, joiden mediaanikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta), sai tenofoviiridisoproksiilia hoidon mediaanikeston ollessa 331 viikkoa. Kahdeksalla pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti

tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemällä potilaalla glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli 70–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Heistä kolmella glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus pieni kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen.

### Muut erityisryhmät

*Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää saavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV- tai HCV-infektio:* Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili tutkimuksessa GS-01-934 pienellä määrällä HIV-infektiopotilaita, joilla oli samanaikaisesti HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26), oli samankaltainen kuin HIV-potilailla ilman tällaista samanaikaista toista infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-infektiopotilailla yleensä.

*Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen:*

Potilailla, joilla on HBV-infektio, on todettu kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa henkilöä on seurattava myrkytysoireiden suhteen (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa hänelle on aloitettava tavanomainen tukihoido.

Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtrisitabiinin tai tenofoviirin poistumisesta peritoneaalidialyysillä ei ole tietoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR03.

#### Vaikutusmekanismi

Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuntuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaatti(nukleotidi)-analogi. Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri tehoavat spesifisesti ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1 ja HIV-2) ja hepatiitti B -virukseen.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja

tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Emtrisitabiini- ja tenofoviiriyhdistelmän on todettu omaavan synergististä antiviraalista aktiivisuutta *in vitro*. Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin yhdistelmätutkimuksissa proteaasin estäjillä sekä HIV:n käänteiskopioijaentsyymien nukleosidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä.

### Resistenssi

*In vitro*: Resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla emtrisitabiinin aiheuttaman M184V/I-mutaation tai tenofoviirin aiheuttaman K65R-mutaation seurauksena. Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille. Kun HIV-1 ilmensi vähintään kolme tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

*HIV-1-infektion hoito in-vivo*: Potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, suoritettuna avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) tehtiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1-isolaateille kaikilta potilailta, joilla oli vahvistettu HIV RNA > 400 kopiota/ml viikoilla 48, 96 tai 144, tai tutkimuslääkkeen ennen aikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirensiryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirensiryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirensille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirensiryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

*Altistusta edeltävä estohoito in-vivo*: Plasmanäytteistä, jotka oli saatu kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, iPrEx ja Partners PrEP, joissa tutkittavilla ei ollut HIV-1-infektiota, analysoitiin neljä aminohapposubstituutioita (K65R, K70E, M184V ja M184I) ilmentävää HIV-1-varianttia, jotka saattavat aiheuttaa resistenssiä tenofoviirille tai emtrisitabiinille. Kliinisessä iPrEx-tutkimuksessa ei serokonversion ajankohtana havaittu mutaatioita K65R, K70E, M184V tai M184I ilmentäviä HIV-1-variantteja tutkittavilla, jotka saivat HIV-1-tartunnan tutkimuksessa aloittamisen jälkeen. Kolmella kymmenestä tutkittavasta, joilla oli akuutti HIV-infektio tutkimuksessa aloittaessaan, todettiin HIV-viruksen M184I- ja M184V-mutaatiot: kahdella kahdesta tutkittavasta emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmäryhmässä ja yhdellä kahdeksasta tutkittavasta lumeryhmässä.

Kliinisessä Partners PrEP -tutkimuksessa ei serokonversion ajankohtana havaittu mutaatioita K65R, K70E, M184V ja M184I ilmentäviä HIV-1-variantteja tutkittavilla, jotka saivat HIV-1-tartunnan tutkimuksen aikana. Kahdella neljästätoista tutkittavasta, joilla oli akuutti HIV-infektio tutkimuksessa

aloittaessaan, todettiin HI-viruksen K65R-mutaatio: yhdellä viidestä tutkittavasta tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä. HI-viruksen M184V-mutaatio (joka liittyy resistenssiin emtrisitabiinille) todettiin yhdellä kolmesta tutkittavasta emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmäryhmässä.

### Kliiniset tiedot

*HIV-1-infektion hoito:* Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet aikuiset potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä (n = 255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n = 254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasolla plasman HIV-1 RNA:n (5,02 ja 5,00 log<sub>10</sub> kopiota/ml) ja CD4-solumäärän (233 ja 241 solua/mm<sup>3</sup>) mediaanit olivat samanlaiset satunnaistetuissa ryhmissä. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli HIV-1 RNA-pitoisuuden lasku varmistetusti < 400:aan kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon aikana. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyseissa tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

48-viikon ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat emtrisitabiinin, tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin yhdistelmän olevan antiviraaliselta teholtaan parempi kuin kiinteäannoksinen yhdistelmähoito lamivudiinilla ja tsidovudiinilla sekä efavirentsillä, kuten taulukko 4 osoittaa. Myös 144 viikon sekundaaristen päätetapahtumien tiedot esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4: 48- ja 144-viikon tehokkuustiedot tutkimuksesta GS-01-934, jossa emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä annettiin HIV-1-tartunnan saaneille potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä**

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiri- disoproksiili+ efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84 % (206:lla 244:stä)	73 % (177:llä 243:sta)	71 % (161:llä 227:stä)	58 % (133:lla 229:stä)
p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 %CI)	11 % (4 %-19 %)		13 % (4 %-22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80 % (194:llä 244:stä)	70 % (171:llä 243:sta)	64 % (146:lla 227:stä)	56 % (130:llä 231:stä)
p-arvo	0,021**		0,082**	
%-ero (95 %CI)	9 % (2 %-17 %)		8 % (-1 %-17 %)	
CD4-solumäärän muutoksen keskiarvo lähtötasosta (solua/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-arvo	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Ero (95 %CI)	32 (9-55)		41 (4-79)	

\* Potilaille, jotka saivat emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144.

\*\* P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin, joka on stratifioitu lähtötason CD4-solumäärään  
TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (aika virologisen vasteen menetykseen)

a: Van Elterenin testi

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (M02-418) 190 aiemmin antiretroviraalisilla lääkkeitä hoitamaton aikuista hoidettiin kerran päivässä emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla yhdessä

kerran tai kahdesti päivässä annostellun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 70 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kerran päivässä ja 64 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kahdesti päivässä. CD4-solunmäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat vastaavasti +185 solua/mm<sup>3</sup> ja +196 solua/mm<sup>3</sup>.

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella potilailla, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, näyttää emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili HIV-infektion antiretroviraalisen yhdistelmähoidon puitteissa käytettynä vaikuttavan HBV DNA:han laskevasti (3 log<sub>10</sub>:n lasku tai 4-5 log<sub>10</sub>:n lasku vastaavasti) (ks. kohta 4.4).

#### *Altistusta edeltävä estohoito*

iPrEX-tutkimuksessa (CO-US-104-0288) arvioitiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä- ja lumehoitoa 2 499 miehellä (tai transsukupuolisella naisella), joilla ei ollut HIV-1-infektiota ja jotka ovat sukupuoliyhteydessä miesten kanssa ja joiden katsottiin kuuluvan suuren HIV-riskin ryhmään. Tutkittavia tarkkailtiin 4 237 henkilövuotta. Lähtötilanteen tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

**Taulukko 5: Tutkimuspopulaatio tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Lumelääke (n=1248)</b>	<b>Emtrisitabiinin ja tenofoviiri- disoproksiilin yhdistelmä (n=1251)</b>
<b>Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rotu, N (%)</b>		
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	97 (8)	117 (9)
Valkoihoinen	208 (17)	223 (18)
Muu	878 (70)	849 (68)
Aasialainen	65 (5)	62 (5)
<b>Latinalaisamerikkalainen, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuaaliset riskitekijät seulonnassa</b>		
Kumppaneiden määrä edellisten 12 viikon aikana, keskiarvo (keskihajonta)	18 (43)	18 (35)
SVAY edellisten 12 viikon aikana, N (%)	753 (60)	732 (59)
SVAY HIV-positiivisen (tai statukseltaan tuntemattoman) kumppanin kanssa edellisten 6 kuukauden aikana, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Osallistunut maksulliseen seksipalvelutoimintaan viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	510 (41)	517 (41)
Tunnettu HIV-positiivinen kumppani viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfiliksen seroreaktiivisuus, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Seerumin herpes simplex -viruksen tyypin 2 infektio, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Virtsan leukosyyttiesteraasin positiivinen tulos, N (%)	22 (2)	23 (2)

SVAY = suojaamaton vastaanottava anaaliyhdyntä

HIV-serokonversion tapaukset kokonaisuutena sekä alaryhmällä (raportoitu suojaamaton vastaanottava anaaliyhdyntä) on esitetty taulukossa 6. Teho oli vahvasti yhteydessä hoitoon sitoutumiseen, joka arvioitiin lääkepitoisuuksina plasmassa tai solujen sisällä tapaus-verrokkitutkimuksessa (taulukko 7).



**Taulukko 6: Teho tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Lumelääke	Emtrisitabiinin ja tenofoviiri-disoproksiilin yhdistelmä	P-arvo <sup>a, b</sup>
<b>mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>SVAY 12 viikon aikana ennen seulontaa, mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> P-arvot log-rank-testin mukaan. SVAY:n p-arvot viittaavat nollahypoteesiin, jonka mukaan teho eroaa alaryhmien välillä (SVAY, ei SVAY:tä).

<sup>b</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin mITT:lle tapahtuneen serokonversion perusteella eli lähtötilanteen jälkeen ensimmäiseen hoidonjälkeiseen käyntiin asti (noin 1 kuukausi tutkimuslääkkeen viimeisen antokerran jälkeen).

**Taulukko 7: Teho ja hoitoon sitoutuminen tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx, kaltaistettu tapaus-verrokkianalyysi)**

Kohortti	Lääkettä todettu	Lääkettä ei todettu	Suhteellisen riskin vähenemä (2-puolinen 95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>
HIV-positiiviset tutkittavat	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
Kaltaistetut HIV-negatiiviset verrokkihenkilöt	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötilanteen jälkeen) kaksoissokkoutetulla hoitajaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmäryhmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat tenofoviiridisoproksiili-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

Kliinisessä Partners PrEP -tutkimuksessa (CO-US-104-0380) arvioitiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta, tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai lumelääkettä 4 758 kenialaisella tai ugandalaisella henkilöllä ilman HIV-infektiota tartuntastatuseltaan erilaisissa heteroseksuaalisissa parisuhteissa. Tutkittavia seurattiin 7 830 henkilövuotta. Lähtötilanteen tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8.

**Taulukko 8: Tutkimuspopulaatio tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Lumelääke (n=1584)	Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg (n=1584)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä (n=1579)
<b>Ikä (vuotta), mediaani (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sukupuoli, N (%)</b>			
Mies	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Nainen	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)</b>			
Naimisissa tutkimuskumppanin kanssa	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Tutkimuskumppanin kanssa asuminen, vuotta	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Eri tartuntastatus ollut tiedossa, vuotta	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

HIV-serokonversion ilmaantuvuus on esitetty taulukossa 9. HIV1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen altistumista. Teho oli vahvasti yhteydessä hoitoon sitoutumiseen, joka

arvioitiin lääkepitoisuuksina plasmassa tai solujen sisällä, ja se oli suurempi alatutkimuksen osallistujilla, jotka saivat aktiivista neuvontaa hoitoon sitoutumisesta, mikä on esitetty taulukossa 10.

**Taulukko 9: Teho tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Lumelääke	Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä
Serokonversiot / N <sup>a</sup>	52 / 1 578	17 / 1 579	13 / 1 576
Ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti (95 %:n luottamusväli)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

<sup>a</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin MITT-kohortille serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötason jälkeen). Aktiivisia tutkimusryhmiä verrattiin lumelääkeryhmään.

**Taulukko 10: Teho ja hoitoon sitoutuminen tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Tutkimuslääkkeen kvantifiointi	Niiden tutkittavien määrä, joilla todettiin tenofoviiria / näytteitä yhteensä (%)		HIV-1-suojan riskiarvio: todettu vs. ei todettu tenofoviiria	
	Tapaus	Kohortti	Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
FTC/tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	3 / 12 (25 %)	375 / 465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	6 / 17 (35 %)	363 / 437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Hoitoon sitoutumisen alatutkimus	Hoitoon sitoutumisen alatutkimuksen osallistujat <sup>b</sup>		Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
	Lumelääke	Tenofoviiri disoproksiili 245 mg + emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä		
Serokonversiot / N <sup>b</sup>	14 / 404 (3,5 %)	0 / 745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> ”Tapaus” = HIV-serokonversion saanut; ”kohortti” = 100 satunnaisesti valittua tutkittavaa tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella saaneiden ryhmistä ja emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmäryhmistä. Vain tapaus- tai kohortinäytteistä tutkittavilta, jotka oli satunnaisesti saamaan joko tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta, arvioitiin todettavat plasman tenofoviiripitoisuudet.

<sup>b</sup> Alatutkimuksen osallistujien hoitoon sitoutumista seurattiin aktiivisesti, tehtiin esim. kotikäyntejä ilman ennakoilmoitusta ja laskettiin tabletteja sekä annettiin neuvontaa tutkimuslääkitykseen liittyvän hoitomyyntyvyyden parantamiseksi.

### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

HIV-1-infektion hoito pediatriisilla potilailla

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen kliininen teho ja turvallisuus osoitettiin tutkimuksissa, joissa annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia yksittäisinä lääkeaineina.

### *Emtrisitabiinilla tehdyt tutkimukset*

Suurimmalla osalla emtrisitabiinia saaneista yli 4 kuukauden ikäisistä imeväis- ja lapsipotilaista saavutettiin plasman HIV-1 RNA:n täydellinen suppressio ja se säilyi 48 viikon ajan (89 % saavutti arvon  $\leq 400$  kopiota/ml ja 77 % saavutti arvon  $\leq 50$  kopiota/ml).

### *Tenofoviiridisoproksiililla tehdyt tutkimukset*

GS-US-104-0321-tutkimuksessa 87 HIV-1-tartunnan saanutta 12 - < 18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta sai tenofoviiridisoproksiilia (n = 45) tai lumelääkettä (n = 42) yhdessä optimoidun peruslääkityksen (optimised background regimen, OBR) kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen puutteiden vuoksi tenofoviiridisoproksiilin hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei osoitettu plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Aikuisten tietojen ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen perusteella nuorten potilaiden odotetaan kuitenkin hyötyvän hoidosta (ks. kohta 5.2).

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, lannerangan keskimääräinen luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,004 ja lumelääkettä saaneilla -0,809, koko kehon keskimääräinen luuntiheyden Z-luku tenofoviiridisoproksiilia saaneilla oli lähtötilanteessa -0,866 ja lumelääkettä saaneilla -0,584. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä -0,215 ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä -0,165 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,254 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,179 lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Luuntiheys suureni tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä keskimäärin vähemmän lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmän nuorella ja yhdellä lumelääkettä saaneiden ryhmän nuorella ilmeni merkittävää lannerangan luuntiheyden pienenemistä (määriteltiin  $> 4$  %:n pienenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa 96 viikon ajan, lannerangan luuntiheyden Z-luvut pienenivät -0,341 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvut -0,458.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 97 aikaisemmin hoitoa saanutta 2 - < 12-vuotiasta potilasta, joilla saavutettiin vakaa virologinen suppressio stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävillä hoidoilla, satunnaistettiin joko saamaan stavudiinin tai tsidovudiinin sijasta tenofoviiridisoproksiilia (n = 48) tai jatkamaan alkuperäistä hoitoa (n = 49) 48 viikon ajan. Viikolla 48 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmän potilaista 83 %:lla ja stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmän potilaista 92 %:lla oli HIV-1 RNA-pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml. Eroon niiden potilaiden suhteellisessa osuudessa, joilla oli säilynyt pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml viikolla 48, vaikutti pääasiassa suurempi lopettaneiden määrä tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä. Kun puuttuvat tiedot jätettiin pois, 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 94 %:lla potilaista stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmässä oli HIV-1 RNA-pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml viikolla 48.

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,034 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla potilailla -0,498, keskimääräinen koko kehon luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla -0,471 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla -0,386. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä 0,032 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä 0,087 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,184 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,027 stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä. Lannerangan luumassa oli suurentunut viikolla 48 keskimäärin saman verran tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmässä. Koko kehon luumassa suureni vähemmän tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä verrattuna stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiilia saaneella tutkittavalla ilmeni merkittävää ( $> 4$  %) lannerangan luuntiheyden pienenemistä viikolla 48. Tätä ei ilmennyt yhdelläkään stavudiinia tai tsidovudiinia saaneella tutkittavalla. Lannerangan luuntiheyden Z-luku pieneni -0,012 ja koko kehon luuntiheyden Z-luku -0,338 niillä 64 tutkittavalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia 96 viikon ajan. Luuntiheyden Z-lukuja ei korjattu pituuden eikä painon suhteen.

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 kahdeksalla 89:stä tenofoviiridisoproksiilia saaneesta pediatriasta potilaasta (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Altistusta edeltävä estohoito pediatriassa potilailla

Päivittäistä annostusohjelmaa noudattaville nuorille potilaille altistusta edeltävään estohoitoon käytetyn emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän tehon ja turvallisuuden odotetaan olevan samankaltaiset kuin yhtä hyvin annostusohjelmaa noudattavilla aikuisilla potilailla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän pitkäaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista vaikutuksista munuaisiin ja luustoon altistusta edeltävässä estohoidossa nuorilla ei ole varmuutta (ks. kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä -kalvopäällysteisen tabletin sekä yhden emtrisitabiini 200 mg kovan kapselin ja yhden tenofoviiridisoproksiili 245 mg kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu kerta-annoksen jälkeen paastonneilla terveillä henkilöillä. Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmätabletti annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5-3 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja  $C_{max}$  noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmiste otetaan mieluiten ruoan kanssa.

### Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin jakautumistilavuudet olivat noin 1,4 l/kg ja 800 ml/kg vastaavasti. Kun emtrisitabiiniä tai tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautuvat laajalti kehoon. *In vitro* emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 0,02-200 µg/ml. *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle 0,7 % ja seerumiproteiiniin alle 7,2 % tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01-25 µg/ml.

### Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro*-kokeissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet *in vitro* -lääkemetabolioita, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa entsyymiä uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia.

### Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen

puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70-80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityys on tärkeä osa tenofoviirin eliminaatiota. Suun kautta annetun tenofoviirin eliminaation puoliintumisaika on noin 12-18 tuntia.

### Iäkkäät

Farmakokineettisiä tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviirilla (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) ei ole tehty iäkkäillä (yli 65-vuotiailla).

### Sukupuoli

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka on samankaltaista mies- ja naispuolisilla potilailla.

### Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkittävää farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu emtrisitabiinia käytettäessä. Tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteeseen liittyviä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla). Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdeksalla HIV-1-infektoituneella nuorella potilaalla (vähintään 12- ja alle 18-vuotiaalla), joiden paino oli  $\geq 35$  kg, sekä 23 HIV-1-infektoituneella vähintään 2- ja alle 12-vuotiaalla lapsella. Nämä pediatriset potilaat saivat suun kautta kerran päivässä tenofoviiridisoproksiilia 245 mg tai painokiloa kohti 6,5 mg tenofoviiridisoproksiilia korkeintaan 245 mg annoksen. Saavutettu tenofoviirin altistus vastasi altistusta aikuisilla, jotka olivat saaneet kerran päivässä tenofoviiridisoproksiilia 245 mg. Tenofoviiridisoproksiililla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 2-vuotiailla lapsilla. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on samankaltaista pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla (iältään 4 kuukautta-18 vuotta) sekä aikuisilla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikan odotetaan olevan samankaltainen nuorilla, joilla on HIV-1-infektio, ja nuorilla, joilla ei ole HIV-1-infektiota, koska emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset HIV-1-infektiota sairastavilla nuorilla ja aikuisilla ovat samankaltaiset ja koska emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset ovat samankaltaisia aikuisilla, joilla on HIV-1-infektio, ja aikuisilla, joilla ei ole HIV-1-infektiota.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikasta on käytettävissä rajallista tietoa annosteltuna samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteena potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Farmakokineettiset arvot määritettiin pääasiallisesti sen jälkeen kun emtrisitabiiniä 200 mg tai tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksina tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä. Munuaisten toiminnan heikentymisen vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen kreatiniinin poistuman (*Creatinine Clearance, CrCl*) mukaan (munuaisten toiminta normaali, kun  $CrCl > 80$  ml/min; lievästi heikentynyt, kun  $CrCl = 50-79$  ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun  $CrCl = 30-49$  ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun  $CrCl = 10-29$  ml/min).

Emtrisitabiinin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  henkilöillä, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt. Tenofoviirin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 2 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen annossuosituksen pidentämisen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan  $C_{\text{min}}$ -arvoja verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tutkittavilla, joilla on hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan.

Pieni kliininen tutkimus suoritettiin emtrisitabiiniin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuuden, antiviraalisen aktiivisuuden ja farmakokinetiikan arvioimiseksi HIV-infektion saaneilla potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden alaryhmällä, joiden lähtötason kreatiniinin poistuma oli 50–60 ml/min ja jotka saivat päivittäisen kerta-annoksen, tenofoviirialtistus oli 2-4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia varten ei ole saatavilla tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka oli HBV-infektion saaneilla henkilöillä samankaltainen kuin terveillä tutkittavilla ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta Child–Pugh–Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin  $C_{\text{max}}$  ja  $\text{AUC}_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 050 (50,8 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 310 (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 740 (44,0 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Emtrisitabiini*

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### *Tenofoviiridisoproksiili*

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset tenofoviiridisoproksiilista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta.

Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatristen tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Genotoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolik kasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle myrkyllisillä annoksilla.

#### *Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä*

Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä genotoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituoitu  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti (E572)

#### Tabletin päällys

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyseroltriasetaatti  
Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

#### *Purkki*

Käytä 90 päivän sisällä avaamisesta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpikuultamaton kierrettävä polypropyleenikorkki tai valkoinen läpikuultamaton lapsiturvallinen polypropeenisoljuri, vanutuppo ja alumiinisinetti ja kuivateainepakkaus.

Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia sekä 90 (3 x 30 kpl) kalvopäällysteisen tabletin monipakkaus.

Kylmämuovattu läpipainopakkaus, jonka toiselle puolelle on laminoitu kuivateainekerros ja toinen puoli koostuu kestävästä alumiinifoliosta.

Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yksittäisannosläpipainopakkaus, joka sisältää 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kylmämuovattu läpipainopakkaus (OPA/Alumiinifolio/PVC), jonka toinen puoli koostuu kestävästä alumiinifoliosta.

Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yksittäisannosläpipainopakkaus, joka sisältää 30 x 1, 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskooria ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1133/001  
EU/1/16/1133/002  
EU/1/16/1133/003  
EU/1/16/1133/004  
EU/1/16/1133/005  
EU/1/16/1133/006  
EU/1/16/1133/007  
EU/1/16/1133/008  
EU/1/16/1133/009



## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Unkari

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Medis International a.s  
Bolatice, Prumyslova 961/16,  
747 23 Bolatice, Tšekin tasavalta

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

## Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta joko nuorille potilaille HIV-1-infektion hoitoon tai aikuisille tai nuorille potilaille altistusta edeltävään estohoitoon, saavat lääkärin koulutuspaketin, joka sisältää valmisteyhteenvedon ja asianmukaisen koulutuslehtisen, kuten alla on kuvattu:

- Pediatrien HIV-potilaiden munuaisia koskeva koulutuslehtinen
- Koulutuslehtinen altistusta edeltävästä estohoidosta (PrEP) lääkkeen määrääjille nimeltä ”Tärkeitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen turvallisuustietoja lääkkeen määrääjille altistusta edeltävän estohoidon (Pre-exposure Prophylaxis, PrEP) käyttöaiheessa”
- PrEP-tarkistuslista lääkkeen määrääjille
- PrEP-koulutuslehtinen riskialttiille henkilölle nimeltä ”Tärkeitä tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen koskien ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektoriskin vähentämistä”
- PrEP-muistutuskortti.

## Pediatrien HIV-potilaiden munuaisia koskeva koulutuslehtinen:

Pediatrien HIV-potilaiden munuaisia koskevan koulutuslehtisen pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- pediatrien potilaiden hoitoon suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa
- tenofoviiridisoproksiilia sisältävien valmisteiden, kuten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen, käyttöön liittyy HIV-infektopotilailla suurentunut munuaistaudin riski
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei suositella pediatrialle potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttöä on vältettävä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat käyttäneet äskettäin nefrotoksisia lääkevalmisteita. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti suositellun aikataulun mukaisesti, jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa
- pediatrien potilaiden munuaisten toiminta lähtötilanteessa on arvioitava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aloittamista
- munuaisten toiminnan säännöllinen seuraaminen on tärkeää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aikana
- munuaisten toiminnan seuraamisen suositeltu aikataulu heikentyneen munuaisten toiminnan mahdolliset muut riskitekijät huomioon ottaen
- jos seerumin fosfaatin vahvistetaan olevan  $< 3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa pediatrialla potilaalla, joka saa tenofoviiridisoproksiilia, munuaisten toiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa havaitaan tai epäillään, on konsultoitava munuaistautien erikoislääkäriä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon keskeyttämisen harkitsemiseksi
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoitoon liittyvien luuntiheyden muutosten vaikutuksista luuston pitkäaikaiseen terveyteen ja myöhempään murtumariskiin pediatrialla potilailla ei ole varmuutta
- jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatrialla potilailla, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkäriä.

## PrEP-koulutuslehtinen lääkkeen määrääjille:

- Muistutus tärkeistä turvallisuustiedoista koskien Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttöä PrEP:ssä
- Muistutus tekijöistä, jotka auttavat tunnistamaan henkilöitä, joilla on suuri HIV-1:n saamisen riski

- Muistutus HIV-1-lääkeresistenssin kehittymisen riskistä diagnosoimattomilla HIV-1-tartunnan saaneilla henkilöillä
- Antaa turvallisuustietoja koskien sitoutumista, HIV-testausta, munuais-, luusto- ja HBV-tilasta.

**PrEP-tarkistuslista lääkkeen määrääjille:**

- Arviointia/neuvontaa koskevat muistutukset ensimmäisellä käynnillä ja jatkokäynneillä.

**PrEP-koulutuslehtinen riskialttiille henkilölle (terveydenhuollon tarjoaja antaa):**

- Muistutukset siitä, mitä henkilön on tiedettävä ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttöä ja sen aikana HIV-tartunnan saamisen riskin vähentämiseksi
- Muistutus siitä, että on tärkeää sitoutua tarkasti annosteluajatauluun
- Antaa tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käytöstä
- Antaa tietoja mahdollisista haittavaikutuksista
- Antaa tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen säilyttämisestä.

**PrEP-muistutuskortti riskialttiille henkilölle (terveydenhuollon tarjoaja antaa):**

- Muistutukset siitä, että annosteluajatauluun on sitouduttava
- Muistutus aikataulun mukaisista klinikkakäynneistä.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOST**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KARTONKIPAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT) PURKIN MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää: laktoosimonohydraattia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti.

*Purkki*

30 kalvopäällysteistä tablettia

*Läpipainopakkaukset*

30 kalvopäällysteistä tablettia

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattua)

90 × 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattua)

100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattua)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

<vain pakkaus>

Avauspäivämäärä:

*Purkki:* Käytä avattu pakkaus 90 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1133/001  
EU/1/16/1133/003  
EU/1/16/1133/004  
EU/1/16/1133/005  
EU/1/16/1133/006  
EU/1/16/1133/007  
EU/1/16/1133/008  
EU/1/16/1133/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Vain ulkopakkauksessa]

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KAKSOISPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää lisäksi: laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 90 (3 × 30 kpl:n purkkia) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 90 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1133/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KAKSOISPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää lisäksi: laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

<vain pakkaus>

Avauspäivämäärä:

Käytä avattu pakkaus 90 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1133/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta
3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on ja mihin sitä käytetään**

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia.** Kummatkin vaikuttavat aineet ovat HIV-infektion hoitoon käytettäviä *antiretroviraalisia* lääkkeitä. Emtrisitabiini on *nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä* ja tenofoviiri on *nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä*. Kummastakin käytetään yleisesti nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä-nimitystä ja niiden vaikutus perustuu viruksen lisääntymiselle tärkeän entsyymien (käänteiskopioijan) normaalin toiminnan estoon.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään ihmisen immuunikatovirus 1:n (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla.**
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään myös HIV:n hoitoon nuorilla (12 vuotta täyttäneillä mutta alle 18-vuotiailla), jotka painavat vähintään 35 kg ja joita on jo hoidettu muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää tehoa tai jotka ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.**
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta voidaan antaa samalla annostuksella erikseen annettavan emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin sijasta.

**HIV-positiiviset ihmiset voivat edelleen tartuttaa HIV:n muihin** käyttäessään tätä lääkettä, vaikka tehokas retroviruslääkitys pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

**Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käyttäessäsi voit edelleen saada tulehduksia ja muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään myös vähentämään HIV-1-infektion riskiä aikuisilla ja 12 vuotta täyttäneillä, mutta alle 18-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 35 kg, kun sitä otetaan päivittäin ja samalla huolehditaan turvallisista seksikäytännöistä:**

Katso kohdasta 2 luettelo varotoimista, joilla HIV-infektiolta suojaudutaan.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta

**Älä ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta HIV-infektion hoitamiseen tai HIV-riskin vähentämiseen, jos olet allerginen emtrisitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).**

→ **Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

### Ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamista HIV-tartuntariskin pienentämiseksi:

Tämä lääke voi auttaa pienentämään HIV-tartunnan riskiä ainoastaan **ennen** tartunnan saamista.

- **Sinun täytyy olla HIV-negatiivinen, ennen kuin voit aloittaa tämän lääkkeen ottamisen HIV-riskin vähentämiseen.** Sinun täytyy käydä HIV-testissä ja varmistaa, ettei sinulla ole HIV-infektiota. Älä ota tätä lääkettä riskin pienentämiseksi, ellet ole varmistanut, että olet HIV-negatiivinen. HIV-positiivisten täytyy käyttää tätä lääkettä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.
- **Tuore tartunta ei näy monissa HIV-testeissä.** Jos saat flunssan kaltaisen taudin, kyse voi olla äskettäin saadusta HIV-tartunnasta. HIV-infektion merkkejä voivat olla:
  - väsymys
  - kuume
  - nivel- tai lihassärky
  - päänsärky
  - oksentelu tai ripuli
  - ihottuma
  - yöhikoilu
  - suurentuneet imusolmukkeet kaulassa tai nivusissa.
- **Kerro lääkärille kaikista flunssan tyypisistä oireista** – sekä tämän lääkkeen ottamista edeltävän kuukauden aikana että aina kun käytät tätä lääkettä.

### Varoitukset ja varotoimenpiteet

#### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aikana HIV-tartuntariskin pienentämiseksi:

- Ota tätä lääkettä joka päivä **riskin pienentämiseksi, ei vain silloin, kun uskot olevasi alttiina HIV-infektioille.** Älä jätä väliin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -annoksia äläkä lopeta lääkkeen käyttöä. Annosten jättäminen väliin saattaa suurentaa HIV-tartunnan riskiä.
- Käy säännöllisesti HIV-testissä.
- Jos uskot saaneesi HIV-tartunnan, kerro siitä heti lääkärille, joka voi varmistaa lisätesteillä, että et ole saanut tartuntaa.
- **Pelkkä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottaminen ei välttämättä estä HIV-tartuntaa.**
  - Harrasta aina turvaseksiä. Käytä aina kondomia välttääksesi kosketusta siemennesteen, emättimen eritteiden tai veren kanssa.
  - Älä lainaa henkilökohtaisia tavaroita, joissa voi olla verta tai ruumiinnesteitä, esimerkiksi hammasharjaa tai partateriä.
  - Älä käytä yhteisiä äläkä käytä uudelleen neuloja tai muita välineitä, joilla pistetään tai käytetään lääkkeitä.

- Käy sukupuolitauteitesteissä esimerkiksi syfiliksen ja tippurin varalta. Saat helpommin HIV-tartunnan, jos sinulla on tällainen infektiio.

Kysy lääkäriltä, jos sinulla on muuta kysyttävää HIV-tartunnan ehkäisemisestä tai HIV:n tartuttamisesta muihin ihmisiin.

**Kun otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta HIV-infektion hoitoon tai HIV-tartunnan riskin vähentämiseen:**

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteella saattaa olla vaikutus munuaisiisi.** Ennen hoitoa ja hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä verikokeita mitatakseen munuaistesi toiminnan. Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet munuaisten toimintahäiriöitä. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei pidä antaa nuorille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä. Jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa, lääkäri saattaa neuvoa sinua lopettamaan emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ottamisen, tai jos sinulla jo HIV-infektio, ottamaan emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmistetta harvemmin. Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmistetta ei suositella, jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai käyt dialyysissä.

- **Luustoon liittyviä häiriöitä** (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviirisoprosiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat HIV:n hoitoon tenofoviirisoprosiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviirisoprosiilin vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei ole varmuutta.

Kerro lääkärille, jos sinulla tiedetään olevan osteoporoosi. Osteoporoosipotilailla on suurentunut murtumariski.

- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-infektiopotilailla, joilla on myös maksasairaus (mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C-infektio), vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B tai C, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon.
- **Selvitä, onko sinulla hepatiitti B -virus (HBV),** ennen kuin alat käyttää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta. Jos sinulla on HBV, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ottamisen lopettamisen jälkeen on olemassa vakava maksan toimintahäiriöiden riski riippumatta siitä, onko sinulla myös HIV. On tärkeää, ettet lopeta emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta *Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamista*.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on laktoosi-intoleranssi** (ks. alempana tiedot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen sisältämästä laktoosista).

## Lapset ja nuoret

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

## Muut lääkevalmisteet ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**Älä käytä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta**, jos ennestään käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen aineosia (emtricitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia), tai muita viruslääkkeitä, jotka sisältävät tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia.

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottaminen muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vahingoittaa munuaisia:** on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotain näistä lääkkeistä, joihin kuuluvat

- aminoglykosidit (bakteeri-infektioon)
- amfoterisiini B (sieni-infektioon)
- foskarnaatti (virusinfektioon)
- gansikloviiri (virusinfektioon)
- pentamidiini (infektioihin)
- vankomysiini (bakteeri-infektioon)
- interleukiini-2 (syövän hoitoon)
- sidofoviiri (virusinfektioon)
- ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

Jos otat HIV:n hoitoon proteaasineestäjiin kuuluvaa viruslääkettä, lääkäri voi määrätä verikokeita munuaisten toiminnan tarkkailemiseksi huolellisesti.

**On myös tärkeää kertoa lääkärille**, jos käytät ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää hepatiitti C -infektion hoitoon.

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottaminen muiden didanosiniä sisältävien lääkkeiden kanssa (HIV-infektion hoitoon):** emtricitabiini/tenofoviiridisoproksilin otto muiden didanosiniä sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiniin pitoisuuksia veressäsi ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu haimatulehduksia ja joskus kuolemaan johtavaa maitohapposidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoproksiilia ja didanosiniä samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviirin ja didanosiniin yhdistelmällä.

→ **Kerro lääkärille**, jos käytät näitä lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ruuan ja juoman kanssa

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tulisi ottaa yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet ottanut Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi

kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

- **Älä imetä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aikana**, sillä tämän lääkkeen vaikuttavat aineet erittyvät äidinmaitoon.
- Jos sinulla on HIV-infektio, on suositeltavaa olla imettämättä, ettei virus tartu lapseen äidinmaidon välityksellä.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Emtricitabiini/tenofoviirisoproksiili voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa hoidon aikana, **älä aja** äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### 3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta otetaan

- **Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Suosittelun annos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta HIV-infektion hoitoon on:**

- **Aikuiset:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.
- **12 vuotta täyttäneet mutta alle 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

**Suosittelun annos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -annos HIV-tartunnan riskin pienentämiseen on:**

- **Aikuiset:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.
- **12 vuotta täyttäneet mutta alle 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

Jos sinulla on nielemisvaikeuksia, muserra tabletti lusikan kärjellä ja sekoita se noin 100 ml:aan (puoli lasia) vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua. Juo seos välittömästi.

- **Ota aina lääkärin määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- **Jos saat hoitoa HIV-infektioon**, lääkäri määrää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Katso näiden muiden retroviruslääkkeiden pakkausselosteista, miten niitä käytetään.
- **Jos olet aikuinen ja otat tätä lääkettä HIV-tartunnan riskin pienentämiseen**, ota tätä lääkettä joka päivä, ei vain silloin, kun uskot olleesi alttiina HIV-infektioon.

Kysy lääkäriltä, jos sinulla on kysyttävää HIV-tartunnan ehkäisemisestä tai HIV:n muihin ihmisiin tartuttamisen estämisestä.

## **Jos otat enemmän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepurkki mukana, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

## **Jos unohtat ottaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -lääkkeen**

On tärkeää, ettei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -annoksia jää ottamatta.

- **Jos huomaat unohtaneesi 12 tunnin kuluessa** tavallisesta lääkkeenottoajasta, ota tabletti mieluiten ruuan kanssa niin pian kuin mahdollista. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos huomaat unohtaneesi 12 tunnin tai pidemmän ajan kuluttua tavallisesta lääkkeenottoajasta**, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos mieluiten ruuan kanssa tavalliseen aikaan.

**Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen**, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamisesta.

## **Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottoa**

- **Jos otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta HIV-infektion hoitoon**, tablettien käytön lopettaminen saattaa heikentää lääkärin suositteleman HIV-hoidon tehoa.
- **Jos otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta HIV-infektion riskin pienentämiseen**, älä lopeta tämän lääkkeen ottamista tai jätä annoksia väliin. Tämän lääkkeen käytön lopettaminen tai annosten jättäminen väliin saattaa suurentaa riskiä saada HIV-tartunta.
  - **Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa.**
- **Jos sinulla on hepatiitti B -infektio**, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä voi olla hengenvaarallista.
  - **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Mahdolliset vakavat haittavaikutukset:**

- **Maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on harvinainen mutta mahdollisesti hengenvaarallinen haittavaikutus. Maitohappoasidoosia esiintyy enemmän naisilla, etenkin ylipainoisilla naisilla, ja henkilöillä, joilla on maksasairaus. Seuraavat voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:

- syvä, nopea hengitys
- uneliaisuus
- pahoinvointi, oksentelu
- vatsakipu.

→ **Jos epäilet, että sinulla on maitohappoasidoosi, hakeudu välittömästi hoitoon.**

- **Kaikki tulehdusten ja infektioiden merkit.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin todettu opportunistisia infektioita (heikkoon immuunijärjestelmään liittyviä infektioita), aiempien infektioiden tulehdusten merkkejä ja oireita voi ilmetä pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy paremmin taistelemaan infektioita vastaan, joita on voinut olla ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää terveitä kudoksia vastaan, saattaa myös ilmetä, kun aloitat lääkkeiden käytön HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile kaikkia infektio-oireita ja muita oireita, joita ovat esimerkiksi:
  - lihasheikkous
  - käsistä ja jaloista alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous
  - sydämentykytys, vapina tai hyperaktiivisuus.

→ **Jos havaitset näitä tai muita tulehdus- tai infektio-oireita, hakeudu välittömästi hoitoon.**

#### **Mahdolliset haittavaikutukset:**

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)*

- ripuli, oksentelu, pahoinvointi
- huimaus, päänsärky
- ihottuma
- heikkouden tunne.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista
- kohonnut kreatiinikinaasi.

##### **Yleiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä korkeintaan yhdellä kymmenestä)*

- kipu, vatsakipu
- univaikeudet, epänormaalit unet
- ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen, vatsan turvotus, ilmavaivat
- ihottumat (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikyäs ihon tummuminen
- muut allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuna, turvotus ja pyöräytytys.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- alhaisia valkoverisolumääriä (alhainen valkoverisolumäärä voi lisätä infektioherkkyyttäsi)
- kohonneita triglyseridiarvoja (rasvahapot), kohonneita veren sappineste- tai sokerimääriä
- maksan ja haiman toimintahäiriöitä.



## **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

(voi esiintyä korkeintaan yhdellä sadasta)

- haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- anemia (alhainen punaverisolunäärä)
- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous, joita voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- virtsamutoksia.

## **Harvinaiset haittavaikutukset**

(voi esiintyä korkeintaan yhdellä tuhannesta)

- maitohappoasidoosi (ks. *Mahdolliset vakavat haittavaikutukset*)
- rasvamaksa
- maksatulehduksen aiheuttama ihon tai silmien keltaisuus, kutina tai haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- munuaistulehdus, runsasvirtsaus ja janon tunne, munuaisten vajaatoiminta, munuaisten tubulussolujen vaurioituminen
- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin)
- selkäkipu johtuen munuaisongelmista.

Munuaisten tubulussolujen vaurioitumiseen saattaa liittyä lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista.

→ **Jos havaitset näitä haittavaikutuksia tai haittavaikutukset muuttuvat vakaviksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Seuraavien haittavaikutusten yleisyyttä ei tiedetä.

- **Luusto-ongelmat.** Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmiä, esimerkiksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta, käyttäville potilaille voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuoleminen, joka johtuu veren kulun estymisestä luuhun). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen käyttö, kortikosteroidihoito, alkoholinkäyttö, heikko immuunijärjestelmä ja ylipaino saattavat olla tämän sairauden riskitekijöitä. Osteonekroosin oireita ovat
- niveljäykkyys
- nivelsärky ja -kipu (etenkin lonkissa, polvissa ja olkapäissä)
- liikkumisvaikeudet.

→ **Jos havaitset näitä oireita, kerro niistä lääkärille.**

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja glukoosiarvot voivat nousta. Se liittyy osittain parantuneeseen terveydentilaan ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen osalta joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri selvittää testeillä nämä muutokset.

## **Muut vaikutukset lapsilla**

- Emtrisitabiinia saaneilla lapsilla on ilmennyt hyvin yleisenä haittavaikutuksena ihon värimuutoksia, kuten
  - ihon läiskittäistä tummumista.
- Lapsilla ilmeni yleisesti punasolujen vähäisyyttä (anemiaa).
  - Tämä saattaa aiheuttaa lapselle väsymystä tai hengästymistä.

→ **Jos havaitset jonkin näistä oireista, kerro niistä lääkärille.**

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Purkki: Käytä avattu purkki 90 päivän sisällä.

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää**

- **Vaikuttavat aineet ovat emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiili.** Yksikalvopäällysteinen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -tabletti sisältää 200 mg emtricitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (vastaa 300 mg:aa tenofoviiridisoproksiilimaleaattia).
- **Muut aineet ovat** mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa, punainen rautaoksidi (E172), vedetön kolloidinenpiidioksidi, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää laktoosia”), magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133) ja keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -tabletit ovat vaaleanvihreitä, kalvopäällysteisiä, kapselinmuotoisia, kaksoiskuperia tabletteja kooltaan 19,8 x 9,00 mm, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”ETD”.

Lääke on saatavilla muovipurkissa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivateainetta (ÄLÄ SYÖ KUIVATEAINETTA), sekä 90 kalvopäällysteisen tabletin monipakkauksessa, joka koostuu 3 purkista, joista jokainen sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, tai kuivateainelaminoidussa läpipainopakkauksessa, joka sisältää 30, 30 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia ja läpipainopakkauksessa, joka sisältää 30, 30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija:**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanti

**Valmistaja:**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Medis International a.s  
vYROBANI ZAVOD Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice  
747 23, Tšekin tasavalta

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 212 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.